



УДК 615.453:615.218.

ОБОСНОВАНИЕ ВИДА ГЕЛЕОБРАЗОВАТЕЛЯ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЗНОГО РАСШИРЕНИЯ ВЕН

С.А. КУЦЕНКО
Е.А. РУБАН
И.В. КОВАЛЕВСКАЯ

*Национальный
фармацевтический
университет,
г. Харьков*

*e-mail:
inga.kovalevskaya@gmail.com*

В статье приведены результаты исследования по разработке состава и технологии мягкой лекарственной формы для лечения венозных патологий.

Изучены основные физико-химические и реологические параметры образцов геля. Установлена зависимость структурно-механических свойств гелевых основ от соотношения карбопола и гидроксипропилметилцеллюлозы в составе гелеобразователя и скорости сдвига. Биофармацевтическими исследованиями *in vitro* показано влияние соотношения гелеобразователей на степень высвобождения биологически активных веществ сложной настойки. В результате проведенных исследований выбран состав гелеобразователя: карбопол и гидроксипропилметилцеллюлоз (2:1).

Ключевые слова: венозная патология, гель, сложная настойка, структурно-механические, биофармацевтические характеристики.

Ежегодно регистрируется увеличение роста сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых значительное место занимает варикозная болезнь нижних конечностей – одна из самых распространенных патологий периферических сосудов, которая значительно снижает трудоспособность, социальную адаптацию и качество жизни больных. Несвоевременное лечение может привести к таким серьезным осложнениям, как инфаркт миокарда, инсульт и тромбоэмболии нижних конечностей. Именно поэтому создание эффективных лекарственных средств с ангиопротекторной активностью является актуальной задачей здравоохранения.

Анализ данных литературы показал, что украинский фармацевтический рынок развивается преимущественно за счет дженериков и импортных препаратов, доля которых, по различным данным, составляет от 78 до 95 %. В связи с этим нами предложена фитокомпозиция, способная обеспечить комплексное фармакотерапевтическое воздействие на патологически измененные сосуды нижних конечностей, оказывающая выраженный трансдермальный эффект за счет рационально подобранного состава биологически активных веществ (БАВ) лекарственных растений: плодов каштана конского, рябины обыкновенной, софоры японской, трав донника лекарственного, чистотела большого и листьев орешника. Предварительными фармакологическими исследованиями установлено, что данный растительный комплекс в виде сложной настойки улучшает процессы трофики в близлежащих тканях, реологические показатели крови, имеет репаративную, противовоспалительную, противоотечную, антиоксидантную активность.

Мягкая лекарственная форма является одной из перспективных систем доставки биологически активных веществ к поврежденному органу-мишени. Наименее простым и распространенным способом применения топических средств до настоящего времени остается простое нанесение препарата на поверхность кожи. Несмотря на множество достоинств, которыми обладает данный способ применения, главным его недостатком остается реактивность кожи больного. Кроме того, при выборе действующих и вспомогательных веществ необходимо учитывать этиологические и патогенетические аспекты заболевания.

Кожа человека состоит из нескольких слоев. Наиболее важная роль в реализации защитных механизмов кожи принадлежит эпидермису, который представляет собой матрикс с сочетанием гидрофильных и гидрофобных компонентов. Использование веществ-энхансеров будет способствовать проницаемости кожи и увеличивать резорбцию биологически активных веществ (БАВ). Наиболее применяемыми энхансерами являются: спирты, пропиленгликоль, глицерин и т.д. Поэтому нами предложено ввести в состав мягкой лекарственной формы фитокомпозицию в виде 40% спиртовой вытяжки.

Кроме того, за счет рационального выбора компонентов основы мягкая лекарственная форма для лечения варикозного расширения вен должна способствовать увлажнению кожи, укреплению липидного барьера, регуляции и стимуляции пролиферации, дифференцировке



кератиноцитов, созданию окклюзивного слоя, обеспечивать контроль высвобождения, локализацию действия, транспортную функцию, обладать потребительскими свойствами и др.

Целью нашего исследования стал выбор носителя активных компонентов мягкой лекарственной формы для лечения варикозного расширения вен нижних конечностей.

Материалы и методы исследования.

Среди мягких лекарственных форм наибольшей биодоступностью отличаются гелевые системы. В качестве гелеобразователя нами были выбраны карбопол 940 и гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ). Критерием выбора полимеров явилась возможность образования высокопрочных гомогенных систем в спирто-водных растворах с минимальным осмотическим давлением.

Как увлажняющие агенты в составе мягких лекарственных форм широко используются полиолы. Анализ данных литературы показал, что применение глицерина способствует увлажнению кожи за счет образования каналов для облегчения водного транспорта через клеточные мембраны. Местное применение способствует его накоплению в роговом слое, что в свою очередь подавляет фазовый переход липидов при сухости кожи, индуцирует созревание кератиноцитов. Введение в состав мази глицерина в количестве 10% будет усиливать защитный барьер, сохраняя в ней необходимое количество влаги, уменьшать зуд [1, 2]. Таким образом, объектами исследования стали образцы геля на основе карбомера (№1) и его смесей с ГПМЦ в различных соотношениях – 1:2, 1:1, 2:1 образцы №№ 2, 3, 4 соответственно. Содержание глицерина в составе геля во всех образцах составляло 10%, гелеобразователя – 1,5%. В качестве нейтрализатора использовали триэтаноламин до достижения необходимого pH [3, 4]. Для сведения к минимуму осмотического действия этанола на слой интактной кожи с нарушенной трофикой и обеспечения должного фармакологического действия количественное содержание сложной настойки во всех исследуемых составах составляло 15%.

Исследование степени высвобождения БАВ растительного комплекса из исследуемых образцов проводили методом *in vitro* – диффузии в желатиновый агар, приготовленного на стандартном растворителе с добавлением 10% раствора хлорида железа (III) для определения высвобождения флавоноидов. Масса образца составляла 0,3 г, диаметр лунки 8 мм. Моделирование трансдермальной диффузии проводили с использованием стеклянных диффузионных ячеек Франца при температуре 34°C в течение 6 часов. В качестве мембраны использовали пленку из полиэтилентерфталата (ПЭТФ) с диаметром пор 0,4 мкм (ГОСТ 24234-80), среда высвобождения – буферный раствор (100 мл на каждый образец), кислотность которого соответствовала кислотности наружного слоя кожи голени ($5,65 \pm 0,14$). Количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин определяли спектрофотометрически. Концентрацию ионов водорода раствора геля в воде очищенной измеряли с помощью pH-метра. Вязкость определяли на ротационном вискозиметре MYR VR3000 модель V2R, предназначенном для определения структурно-механических свойств мягких лекарственных форм [5, 6, 7].

Результаты и их обсуждение.

Полученные образцы имели вид гелеобразных масс различной консистенции (см. табл.).

Таблица

Органолептические характеристики исследуемых гелей

№ образца	pH	Внешний вид
1	$5,65 \pm 0,02$	густая, плотная масса, липкая на ощупь
2		нормальной консистенции, легко намазывается
3		нормальной консистенции, легко намазывается
4		нормальной консистенции, легко намазывается

Анализ результатов, приведенных в таблице, свидетельствует, что среди исследуемых образцов наилучшими потребительскими свойствами обладают №№ 2-4. Использование в качестве гелеобразователя ГПМЦ нецелесообразно, так как полученная масса с содержанием полимера 1,5% имела жидкую консистенцию с плохой фиксацией на поверхности кожи.

Результаты биофармацевтических исследований методом диффузии в желатиновый гель не показали четкой зависимости степени высвобождения от вида гелеобразователя. Диаметр окрашенных зон всех образцов находился в пределах $30 \text{ мм} \pm 1,5$, что не позволило говорить о статистически достоверном преимуществе одного из образцов.

На следующем этапе исследований были изучены структурно-механические характеристики исследуемых составов (рис. 1).

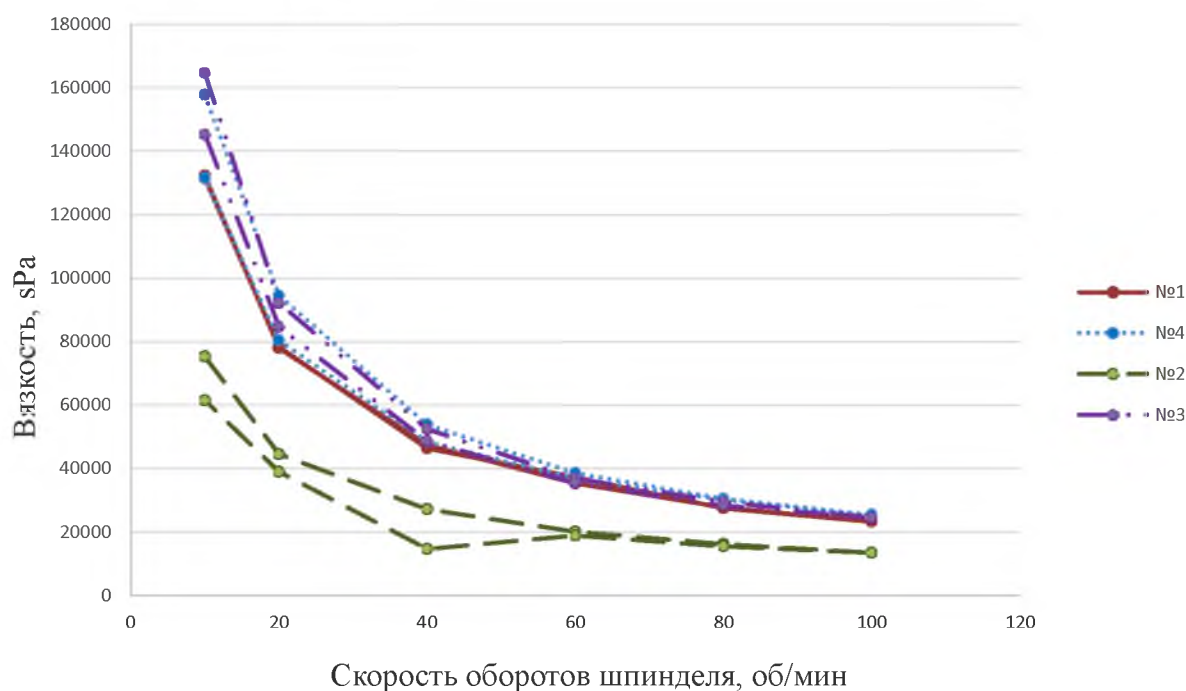


Рис. 1. Вязкость исследуемых образцов в зависимости от вида гелеобразователя и оборотов шпинделя

Полученные результаты свидетельствуют, что монополимерный гель (образец № 1) имеет меньшие показатели вязкости по сравнению с образцами №№ 2-4. Сочетание карбопола и ГПМЦ позволяет получить большую вязкость исследуемых гелей (от 25000 до сП 165000 сП), сохраняя при этом их удовлетворительные потребительские свойства (табл. 1). Полные реограммы течения представлены на рис. 2.

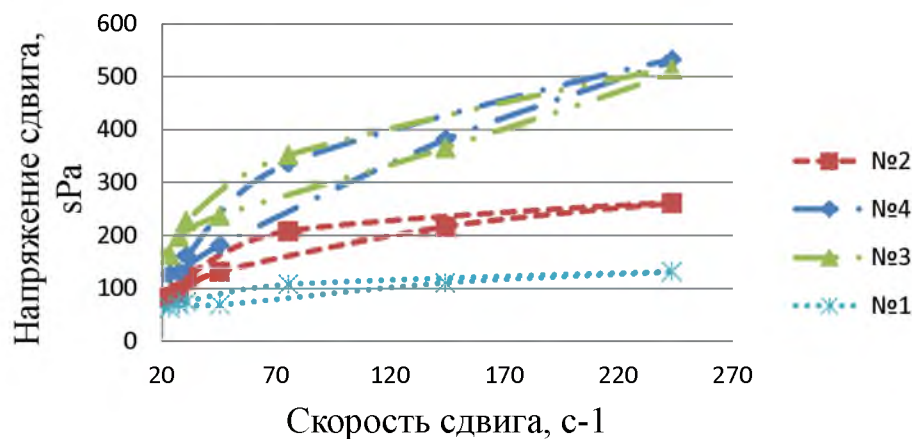


Рис. 2. Реограммы течения

Как видно из рис. 2, характер петель гистерезиса свидетельствует, что все образцы являются неньютоновскими жидкостями. В области малых значений кривые образцов №3, и №4 имеют прямолинейные участки с малым наклоном к оси абсцисс, свидетельствующие об очень низкой скорости деформации. Течение этих систем происходит с низкой скоростью, поэтому число этих связей в структурной сетке остается постоянным и она фактически не изменяется. Такое поведение характерно для структурированных дисперсных систем с коагуляционными контактами между частицами. Для образцов №№ 1, 2 критическое напряжение сдвига находится в области 70 Па в отличие от 120-140 Па для образцов №3 и №4, что позволяет сделать вывод о более прочной структуре двух последних. Восходящие и нисходящие реограммы образцов №1 и №2 свидетельствуют о быстром восстановлении структуры при снижении напряжения сдвига и, следовательно, их тиксотропности.



Биофармацевтические исследования методом диффузии через полупроницаемую мембрану с дальнейшим определением биологически активных веществ спектрофотометрическим методом показали (рис. 3), что низкий процент высвобождения суммы флавоноидов в пересчете на рутин (5,4% и 7,6%) имеют составы на основе карбопола и одинакового соотношения карбопола и ГПМЦ соответственно. Из состава, содержащего комбинацию карбопола и ГПМЦ 2:1, происходит наиболее полное высвобождение БАВ растительного комплекса (12%).

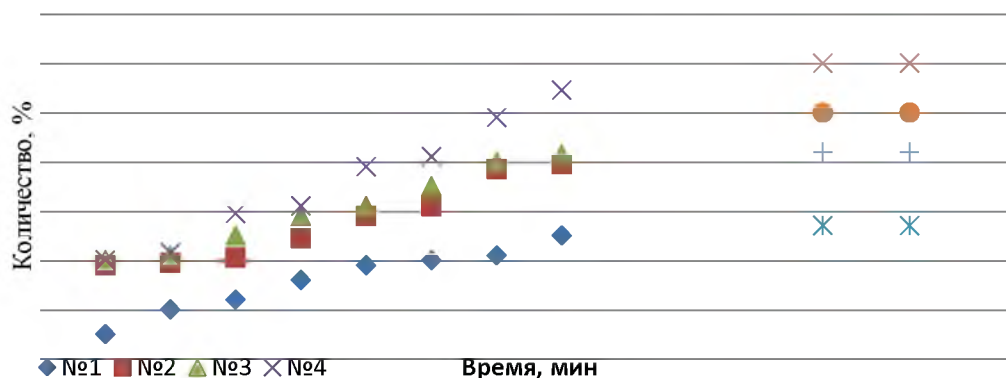


Рис. 3. Динамика высвобождения суммы флавоноидов в пересчете на рутин из исследуемых образцов

Таким образом, гель, содержащий комбинацию двух полимеров в соотношении 2:1, обеспечивает мягкой лекарственной форме оптимальные вязкостные свойства, высокую кинетику высвобождения действующих веществ и удовлетворительные потребительские характеристики.

Выводы.

Исходя из этиопатогенетических аспектов варикозного расширения вен, теоретически обоснован состав мягкой лекарственной формы для лечения варикозного заболевания вен.

Проведенны исследования физико-химических и реологических характеристик образцов геля, приготовленных с различным соотношением карбопола и гидроксипропилметилцеллюлозы.

Показано, что сочетание карбопола и ГПМЦ позволяет получить большую вязкость исследуемых гелей. Результаты биофармацевтических исследований позволяют сделать вывод, что из состава, содержащего комбинацию карбопола и ГПМЦ 2:1, происходит наиболее полное высвобождение БАВ растительного комплекса сложной настойки.

На основании комплекса биофармацевтических и физико-химических исследований определена целесообразность создания мягкой лекарственной формы на основе смеси карбопола и гидроксипропилметилцеллюлозы.

Литература

1. Аковбян, В.А. Композиционные препараты для наружного лечения: преимущества очевидны / В.А. Аковбян // Клин.дерм.и венер. – 2003. – №4. – С. 50-53.
2. Багирова, В.Л. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов / В.Л. Багирова, Н.Б. Демина, И.А. Девяткина и др. // Фарматека. – 1998. – №6. – С.34-36.
3. Багирова, В.Л. Современный взгляд на лекарственную форму / В.Л. Багирова, Н.Б. Демина, Н.А. Кулинченко // Фармация. – 2002. – №2.1. – С.24 -26.
4. Башура, А.Г. К вопросу о биодоступности лекарственных веществ / А.Г. Башура, А.А. Яремчук и др. // Фармаком. – 1998. – №2. – С.29-30.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: Рірег, 2001. – 556 с.
6. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад.: І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.



7. Лисянська Г.П. Застосування гелеутворювачів органічної природи у сучасних косметичних засобах / Г.П. Лисянська // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – №2.

RATIONALISATION OF THE KIND OF SOFT GELLING AGENT FORMULATIONS FOR TREATING VARICOSE VEINS

**S.A. KUTSENKO
E.A. RUBAN
I.V. KOVALEVSKAYA**

*National university
of Pharmacy,
Kharkiv*

*e-mail:
inga.kovalevskaya@gmail.com*

The results of studies on the development of technology and soft dosage form for the treatment of venous disorders. We study the main physico-chemical and rheological properties of the gel samples. The dependence of the structural and mechanical properties on the ratio of gel base and Carbopol gelling agent comprising hydroxypropylmethylcellulose and shear rate. Biopharmaceutical research shows the effect of in vitro ratio of gelling agents on the degree of release of biologically active substances complex infusions. The research resulted in the composition of the gelling agent is selected: carbopol and hydroxypropyl methylcellulose (2-1).

Key words: venous pathology, gel, complex infusion, structural and mechanical characteristics of biopharmaceuticals.